

Válaszok a Prof. Dr. Ertl Tibor opponensi véleményében feltett kérdésekre, észrevételekre

Szeretném megköszönni Dr. Ertl Tibor professzornak dolgozatom áttekintését, a megfogalmazott észrevételeket, megjegyzéseket, kérdéseket. A Professzor úr által feltett kérdésekre az alábbiakban válaszolnék:

„A vizsgálatok döntő többségét 2010. január 1. és 2011. október 31. között vett mintákon végezték etikai bizottsági engedéllyel (ennek pontos adatait hiányolom).”

Köszönöm, hogy Professzor úr felhívta a figyelmet az etikai engedélyek adatainak hiányára.

„A leiomyoma uteri genetikai hátterének vizsgálata” c. kutatás engedélye: Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) Engedély száma: TUKEB 114/2009

„A méhen belüli magzati retardatio és koraszülés genetikai hátterének vizsgálata” c. kutatás engedélye: Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) Engedély száma: 6549-0/2010-1018EKU (480/PI/010)

„A génexpresszió néhány módszertani része feleslegesen kerül ismételt ismertetésre azokban a fejezetekben, melyek a méhen belüli elmaradást követik (pl. IGF-2 minden esetben leírásra kerül, sok a copy-paste a módszertani és statisztikai leírásokban)”

Újraolvasva a dolgozat említett részeit, egyetértek Professzor úrral, hogy bizonyos metodikai részletek ismételt, túlzó részletességgel kerülnek leírásra, nehezítve ezzel a munka gördülékeny olvasását. Mentségemre szóljon, hogy talán túlzottan is törekedtem arra, hogy az ismertetésre kerülő részek világosak és egyértelműek legyenek – ez vezetett a szükségtelen ismétlésekhez.

„A disszertáció 16. oldalán említést tesz a ponderális indexről, de nem használja az adatok értékelésénél (az index képlete hibásan szerepel). Kérdésem az, hogy a sorvadás mértékének a megállapításánál alkalmazott 0-5 és 5-10 percentilis értékek mellett nem lett volna-e célszerű a felosztást a ponderalis index alapján elvégezni?

Köszönöm az észrevételt, a képlet valóban hibásan szerepel; helyesen:

ponderalis index (PI): $\text{súly (g)} \times 100 / \text{hossz (cm)}^3$

Az intrauterin retardatio súlyossági fokának megítélése a vizsgált esetekben kulcsfontosságú szempont volt, hiszen az egyes génexpressziós adatok esetleges különbözőségét ezen adat alapján (is) igyekeztem értelmezni.

A méhen belüli növekedési visszamaradás súlyosságának megítéléséhez alkalmazandó metodika kiválasztásakor több számítási mód közül választhattam. Igyekeztem a szakirodalom mellett az Intézetünkben alkalmazott szülészeti gyakorlatot is figyelembe venni, s ennek alapján döntöttem a percentilis alapú módszer mellett.

A jelenleg hozzáférhető legújabb kiadású szülészet-nőgyógyászat tankönyv az intrauterin retardatiót az alábbiakban definiálja:

„Az IUGR olyan magzatokra jellemző, akiknek – a terhességi korhoz képest- a növekedési ütemük vagy megszületést követően a születési súlyuk az átlagos 10 percentilis érték alatt van” (In: A szülészet-nőgyógyászat tankönyve (szerk: Pál A.) Medicina, Budapest, 2015. pp. 195)

Ezenkívül igyekeztem olyan magyar és külföldi kézikönyvekben és monográfiákban szereplő definíciókat is figyelembe venni, melyek a méhen belüli növekedési visszamaradás kérdéskörében meghatározó jelentőségű referenciák; ezekben a ponderalis indexet elsősorban a neonatológiai ellátás szempontjából ítélik jelentősnek az intrauterin retardatio kórismézésében és osztályozásában:

„A relatív testnagyság megítélésének megközelítését segíti a viszonyszámok alkalmazása. A neonatológiában gyakrabban használatosak: a. egyszerű súly-hossz arány b. ponderalis index c. hossz-fejkörfogat ratio” (In: Az intrauterin magzat (szerk. Doszpod J.) Medicina, Budapest, 2000. pp. 51.

„Whilst the concept of ponderal index may be appropriate in the neonatal period for the detection of IUGR secondary to placental insufficiency.” In: Intrauterine growth restriction (Eds: Kingdom J., Baker P) Springer, London, 2000. pp. 2.

Meg szeretném jegyezni, hogy a percentilisalapú besorolás tekintetében sem egységes az irodalom, hiszen egyes szerzők 5, mások 3 percentilisértéknél húzzák meg a súlyos méhen belüli növekedési visszamaradás határát.

Mindezeket figyelembe véve, elsősorban a szülészeti irodalmi adatok többségének megfelelően alkalmaztam a percentilisszámítást a vizsgált IUGR-esetek súlyosságának meghatározásához, nem kétségsbe vonva, hogy a ponderalis index alkalmazása is hasonlóan célravezető lett volna a génexpressziós eredmények különbségeinek értelmezésében.

„A koraszülöttség fogalmát a 37. gestatiós hét előtt megszületett újszülöttekre alkalmazza 1 eset kivételével, ahol a 2500 gramm alatti születési súlyt adja meg. Helyes lett volna a neonatológus által vélelmezett gestatiós kort is feltüntetni.”

Egyetértek Professzor úr megjegyzésével; olyan esetekben, melyekben a pontos terhességi kor valamilyen okból nem ismert, a neonatológiai vizsgálat és az újszülöttkorban mért adatok alapján vélelmezett gestatiós kor értékes információ. Az említett esetben erre vonatkozólag sajnos nem állt adat a rendelkezésre, ezért nem volt mód közölni azt.

„A respiratoricus distress szindróma megelőzésére alkalmazott anyai steroid-kezelés befolyásolhatja-e a génexpressziós vizsgálatok eredményét?”

Köszönöm a felvetést, valóban e kérdés jelentőségét vizsgálataink során mi is mérlegeltük, különös tekintettel arra, hogy a génexpressziós vizsgálatok egyik fontos célpontját a steroid-anyagcserében jelentős szerepet játszó 11-béta hidroxisteroid dehidrogenáz 2 enzim génje képezte. Az újszülöttkori légzőszervi szövődmények, elsősorban az RDS megelőzésére alkalmazott ún. steroid-prophylaxis vizsgálati szempontként való szerepeltetésétől végül eltekintettünk, mert a vonatkozó adatok tudományos szempontból nehezen lettek volna interpretálhatóak. Az alkalmazott steroid-kezelés időpontja (gestatiós kor), az alkalmazott készítmény illetve a dózis, a kezeléstől a szülésig eltelt idő kivétel nélkül olyan szempontok

voltak, melyek az egyes esetekben nagy különbségeket mutattak. Félő volt, hogy az információk ilyen mértékű heterogenitása nem tenné lehetővé statisztikailag hiteles vizsgálatok végzését.

Ettől függetlenül a steroid-prophylaxis placentaris génexpresszóra gyakorolt hatásának vizsgálata a jövőben fontos és értékes irány lehet a méhen belüli növekedési visszamaradás genetikai hátterének vizsgálataiban.

Dr. Joó József Gábor

Budapest, 2017. július 29.